5

Aus der Heidelberger chirurgischen Klinik.

Ueber Heilversuche bei malignen Geschwülsten mit Erysipeltoxinen.

Von Prof. Dr. *Czerny.*

Thiersch hat meines Wissens zuerst Geschwülste mit parenchymatösen Injectionen behandelt. Die Idee wurde von Nussbaum lebhaft aufgegriffen und schon hoffte man, den Krebszellen in ihren Lymphspalten mit richtigen Zellgiften zu Leibe gehen zu können: Höllenstein, Chlorgold, Chlorzink, Arsenik, Quecksilbersalze, Alkalien, Essigsäure, dann Pepsin, Papayotin, später die Anilinfarben (Pyoktanin), Pikrinsäure, Phosphoröl etc. wurden mit der Pravaz'schen Spritze parenchymatös injicirt.

Von allen diesen Mitteln scheint bloss die Injection von Tr. Fowleri bei Lymphosarkomen, welche ich seiner Zeit durch Tholen empfohlen habe, eine gewisse praktische Bedeutung behalten zu haben und hat durch Lassar bei flachen Epitheliomen eine neue vielbestrittene Anerkennung gefunden. Busch (Berliner klin. Wochenschrift 1866, No. 23, 1868, No. 12) machte zuerst darauf aufmerksam, dass manchmal Sarkome unter dem Einflusse von Erysipel zum Schwinden kommen.

P. Bruns sammelte die klinischen Beobachtungen (Beiträge zur klin. Chirurgie 1888, p. 443) und stellte fest, dass die kurative Wirkung des Erysipels sich wohl manchmal bei Sarkomen, bei Lupus, scrophulösen Drüsen, Nasenpolypen und Narbenkeloiden geltend mache, dass bei Carcinomen aber höchstens eine Besserung, keine Heilung beobachtet worden sei.

---

[1]) Vortrag, gehalten in der Heidelberger naturwissenschaftlichen medicinischen Gesellschaft am 22. Juli 1895.

Auch ich habe häufig beobachtet, dass das zufällige Erysipel ganz ohne Einfluss auf den Verlauf des Krebses geblieben ist, ja in manchen Fällen sogar ein rascheres Wachsthum desselben veranlasst hat. Dennoch sind mir 2 Fälle in lebhafter Erinnerung, bei welchen ein günstiger Einfluss auf den Verlauf des Krebses nicht zu leugnen ist.

Der erste betraf eine Frau aus Bensheim, welche schon von meinem Vorgänger G. Simon, dann von Lossen, Braun 7mal wegen Brustkrebs operirt worden war. Sie kam mit einem infiltrirten Recidiv der Thoraxwand zu mir, das ich für inoperabel erklären musste. Auf das flehentliche Bitten der Dame entschloss ich mich, die krebsige Haut mit allen darunterliegenden Weichtheilen im Niveau der Rippen eliptisch abzutragen. Eine handtellergrosse Wundfläche blieb unbedeckt und zeigte im Grunde die krebsig infiltrirten Intercostalräume. Ein schweres Erysipel brachte die Kranke an den Rand des Grabes. Nachdem sie es überstanden hatte, bedeckte sich die Wundfläche mit guten Granulationen, die Krebsmassen schwanden und in ca. 8 Wochen trat vollständige Benarbung vom Rande her ein.

Zwei Jahre blieb die Dame nach der Operation gesund, bis sie unter Erscheinungen einer atypisch verlaufenden subacuten Lungenentzündung starb.

Bei der Section war local an der Brustnarbe und in der Achselhöhle keine Spur von Krebs. Dagegen fand sich als Todesursache die rechte Lunge durchsetzt von Krebsknoten.

Der zweite ereignete sich in Frankfurt bei einer Dame, welche zuerst von Dr. Harbordt, dann von Prof. Helferich (damals in München) wegen Brustkrebs operirt worden war. Helferich hatte die Mammareste und das Achselfett auf das Gründlichste ausgeräumt. Als sie zu mir kam, fand ich in der Nähe der Narbe mehrere schrotkorn- bis erbsengrosse harte Knoten im Unterhautzellgewebe. Ich excidirte mit gütiger Unterstützung des Herrn Collegen Harbordt die die Knötchen umgebende Haut eliptisch und entfernte das Unterhautfettgewebe so gut als möglich, hatte aber die Empfindung, dass bei dem kleinknotigen Recidiv wenig Aussicht auf bleibenden Erfolg vorhanden sei. Eine kleine Nachblutung in die etwas spannende Wundnaht begünstigte die Entstehung eines mittelschweren Erysipels. Die Wunde heilte dann ohne Störung und während früher die zwei Recidive in halbjährigen Pausen kamen, ist die Dame jetzt seit über sechs Jahren frei von jedem Recidiv.

Nachdem Fehleisen den Erreger des Erysipels gefunden hatte und nachdem es ihm gelungen war, durch Impfung künstliches Erysipel zu erzeugen, lag es nahe, diese Erfahrungen auch zur Heilung maligner Tumoren zu verwerthen. Allein die Unsicherheit des Erfolges und die unberechenbare Gefahr, welcher der Kranke bei gelungener Erysipelimpfung unterlag,

veranlassten sehr bald diesen Weg des Heilversuches aufzugeben.[2])

Lassar war der Erste, welcher die Erysipelculturen durch Hitze und Filtration sterilisirte und mit den Toxinen allein Injectionsversuche bei Lupuscarcinom, aber ohne wesentlichen Erfolg ausführte (Deutsche med. Wochenschrift 1891, No. 29). Wie es scheint unabhängig von ihm haben Spronck im Institut Pasteur und W. B. Coley am Cancer Hospital in New-York, endlich Ch. Repin Heilversuche mit sterilisirten Erysipelculturen bei malignen Tumoren ausgeführt. Namentlich Coley hat in mehreren Publicationen seine Erfahrungen gesammelt und seine Methode so genau angegeben, dass sie eine Nachprüfung gestattet, welche um so mehr am Platze ist, da er bei weitem die zahlreichsten Versuche am kranken Menschen und auch die auffälligsten Erfolge verzeichnet hat. Hat er doch von 38 inoperablen Sarkomen, bei welchen er seine gemischten Erysipel-Prodigiosus-Toxine angewendet hat, in 9 Fällen das Verschwinden der Geschwülste beobachtet, so dass er die Kranken für dauernd geheilt hält. (Medical Record, January 19, 1895.) Bei Carcinomen beobachtete er wohl Stillstand und auffallende Besserungen, aber keine Heilung.

In Deutschland haben Friedrich in Leipzig und Kocher mit Coley's Methode interessante Beobachtungen, aber, wie es scheint, keine Heilungen erzielt.

Grosses Aufsehen machte die Publication von Emmerich und Scholl, welche mit dem Blutserum von mit Erysipel inficirten Thieren experimentirten. Da sie ihre Methode nicht genau angegeben haben, da das von ihnen in den Handel gebrachte Serum offenbar ungenügend sterilisirt und ungleichmässig in der Herstellung ist, so müssen wir diese Versuche zu den uncontrolirbaren Mittheilungen werfen, wie sie seiner Zeit von Adamkiewicz über sein Cancroin und von Anderen über das Brown-Séquard'sche Spermin gemacht worden sind.

Nach Alledem mussten wir uns bei unseren Versuchen möglichst genau nach den Angaben von Coley richten. Herr Dr. H. Werner hat nach denselben mit Unterstützung des

---

[2]) Näheres bei Repin: La Toxithérapie des Tumeurs malignes. Revue de Chirurgie 1895 p. 965, von dem auch die Literatur sorgfältig gesichtet ist.

Herrn Dr. W. Petersen Erysipelculturen in Bouillon 3 Wochen lang gezüchtet, dann mit Prodigiosus versetzt und diese Flüssigkeiten wiederholt bei 58° C. sterilisirt, so lange, bis sie sich als vollkommen steril erwiesen hatten.

Die Flüssigkeit wird in kleinen, mit Paraffin verschlossenen Fläschchen aufbewahrt, ist von hellgelber Farbe und leicht getrübt durch die getödteten Bakterienleiber. Sie ist in hohem Grade toxisch und erzeugt bei empfindlichen Menschen, namentlich wenn sie in die Geschwulst selbst injicirt wird, schon bei 2 Theilstrichen hohes Fieber, bei stärkeren Dosen (höchstens 5 Theilstrichen) sehr häufig intensiven Schüttelfrost, dem 2mal Herpes labialis am 2. Tage folgte, oft Uebelkeiten bis zum Erbrechen und intensives Gefühl von allgemeiner Schwäche und Abgeschlagenheit, seltener von intensivem Schmerz an der Injectionsstelle. Diese zeigt in der Regel gar keine Veränderung und keine locale Entzündung. Bei der Injection, entfernt von der Geschwulst war die Reaction geringer und blieb manchmal ganz aus. Nach 2—4 Stunden ist das Fieber vorüber und macht einer Euphorie Platz, welche bei häufiger Wiederholung der Injectionen allmählich durch ein permanentes Unbehagen weniger zu Tage tritt.

Wenn schon diese Erscheinungen das Interesse der Pathologen in hohem Maasse verdienen, so hätte ich Ihnen doch nicht schon jetzt über unsere Versuche, welche erst seit Anfang Juni d. Js. begonnen worden sind, berichtet, wenn wir nicht in einem Falle eine so auffallende Besserung zu verzeichnen hätten, dass ich die Hoffnung hege, Ihnen die Patientin nach den Ferien als geheilt vorstellen zu können. Ausführlich wird später Herr Dr. Heinrich Werner, welcher die Behandlung der Patienten besorgt hat, unsere Erfahrungen mittheilen.

1) Frau B., 35 Jahre alt, ist Anfangs Mai 1895 niedergekommen. Während der Schwangerschaft, etwa um Weihnachten 1894, bemerkte sie eine Anschwellung in der Gegend der rechten Parotis, welche anfangs langsam, aber seit Mai ganz rapide an Grösse zunahm und um diese Zeit in den äusseren Gehörgang durchbrach und gleichzeitig Facialislähmung verursachte. Das pilzartige Wuchern des Tumors, heftige Gesichts- und Ohrenschmerzen veranlassten Pat. am 26. Mai Hilfe in der Klinik zu suchen.

Status. Der rechte Facialis ist in allen seinen Zweigen gelähmt. Hinter der rechten Ohrmuschel wölbt sich eine mannsfaustgrosse, an der Oberfläche grobhöckerige Geschwulst hervor, deren Basis etwa 8 cm hinter dem Ohransatz beginnt, auf die Hinterfläche der Muschel übergreift und diese nach vorne umstülpt. In der Umgebung

dieses scharf begrenzten schwammartigen Tumors sind die Weichtheile noch zwei Finger breit hart infiltrirt durch diffus in die Nachbarschaft übergehende Geschwulstmassen. Vor dem Ohr ist die ganze Parotis derb infiltrirt, scharf sich abgrenzend und mit dem Tumor zusammenhängend, vielleicht den Ausgangspunkt für diesen bildend. Die ödematöse Ohrmuschel ist von dem Tumor durchwachsen, der äussere Gehörgang ausgefüllt von bohnengrossen Tumormassen. Die Oberfläche der Geschwulst ist zum Theil noch von dünner gespannter Haut überzogen, zum Theil ulcerirt und mit stinkendem eitrigem Secret belegt. Nach unten überragt die Geschwulst weit den Kieferwinkel und umgreift denselben; hier schliesst sich eine vor dem Kopfnicker liegende derbe schmerzhafte Drüse an. Die Geschwulst ist auf der Unterlage nicht verschieblich und zeigt weder Erweichung noch Fluctuation.

Bei der klinischen Vorstellung wurde die Geschwulst für ein subacut auftretendes diffuses infiltrirtes Carcinom der Parotisgegend, wahrscheinlich von der Parotis selbst ausgehend, erklärt. Die mikroskopische Untersuchung des im Gehörgange steckenden Geschwulstzapfens ergab als Grundgewebe die Structur eines kleinzelligen Rundzellensarkoms, in welches atypisch zerstreute Epithelzapfen und Perlen tief eingedrungen waren.

Da die Exstirpation keine Aussicht auf Erfolg bot, wurde am 10. VI. mit der Injection von Erysipeltoxin begonnen. Bis zum 22. VII. wurden 18 Einspritzungen von 1 — 6 Theilstrichen in den Tumor angewendet. Erst bei der 4. Injection mit 5 Theilstrichen trat ein Schüttelfrost von 3/4 Stunden Dauer ein. Die Reaction war nicht ganz proportional der Menge der eingespritzten Flüssigkeit. Fünfmal trat Schüttelfrost von 10 Minuten bis 3/4 stündiger Dauer ein. Die höchste Temp. war 40,4°. Der Frost war meist von starken Schmerzen im Kopf, Rücken und Kreuz begleitet und von einem starken Schweissausbruch gefolgt. Uebelkeiten zeigten sich, aber kein Erbrechen oder Abweichen.

Die Geschwulst quoll während des Fiebers etwas auf und fiel in den folgenden Tagen mehr zusammen. Am 11. VII wurde nach einer Einspritzung von der äusseren ulcerirten Partie ein Stückchen zur Untersuchung excidirt und ergab denselben Befund wie der polypöse Theil aus dem Gehörgange, nur dass die Zellen durch Lymphe auseinandergedrängt und ödematös gequollen erscheinen.

Bei der Vorstellung am 22. VII. war der nach der ersten Excision rasch nachgewachsene Ohrpolyp vollkommen verschwunden, das Trommelfell sichtbar, nicht zerstört, die Facialislähmung bis auf die Stirnmuskeln, welche noch ganz gelähmt blieben, fast geschwunden. Die infiltrirte Geschwulst bis auf eine kleine Verdickung hinter dem Ohre zurückgegangen, die Parotis weich; von dem Tumor hinter dem Ohre sind 3 schlaffe Hautwülste, die wie himbeerähnliche Granulationen aussahen und auf der Unterlage leicht verschieblich und von je 2 – 4 cm Länge und 1 — 1 1/2 cm Breite waren, zurückgeblieben. Die Ohren- und Gesichtsschmerzen haben ganz aufgehört.

Pat. fühlt sich an den Tagen, an welchen nicht gespritzt wird, subjectiv wohl, möchte am liebsten nach Hause gehen, weil sie wenig Appetit hat und etwas anämisch geworden ist.

Die Einspritzungen sollen fortgesetzt werden.

Wenn in diesem Falle auch ein günstiger, ich möchte sagen specifischer Einfluss auf die Geschwulst nicht zu verkennen ist, so ist die Beobachtung doch noch viel zu kurz, als dass man von einer Heilung sprechen könnte. Aber selbst wenn diese eintreten sollte, so ist der Fall nicht beweisend, weil es sich um eine während der Schwangerschaft entstandene Geschwulst handelt, von denen es bekannt ist, dass sie manchmal nach der Entbindung theilweise, sehr selten auch ganz zuückgehen (Sarcoma epulis, Fibrosarkome der Bauchdecken, Osteophyten des Schädels).

Bei den übrigen Fällen, welche wir bisher dieser Behandlungsmethode unterzogen haben, will ich mich kurz fassen, da die Zahl der Einspritzungen bei denselben noch zu gering ist, um auffallende Besserungen zu zeigen.

In 3 Fällen handelte es sich um die sonst so seltenen Sarkome des Cavum pharyngonasale, welche sämmtlich schon vorher mit Spaltung des weichen Gaumens am hängenden Kopf operirt waren und recidivirten.

2) Herr P., 25 Jahre alt, Angiosarkom der linken seitlichen Rachengegend seit Winter 1894/1895 mit Drüsenschwellungen der Reg. carotidea.

Zuerst wurden von Prof. Jurasz Ausschabungen, dann am 20. V. von mir eine Radicaloperation gemacht, welche aber schon am 26. VI. wegen eines localen Recidivs und Schwellung der Nackendrüsen wiederholt werden musste. Da er Anfangs Juli schon wieder mit einem localen Recidiv eintrat, wurde am 7. VII. mit Injectionen begonnen, von denen bisher 6 jedesmal mit heftigem Schmerz, Fieber, localer Schwellung, mehrmals von Schüttelfrost, Erbrechen, Diarrhoe und einmal am 2. Tage von Herpes labialis gefolgt waren. Die locale Geschwulst ist sichtlich zusammengefallen, Drüsenrecidive sind ausgeblieben.

3) Frau W. Rundzellensarkom des Rachens seit Weihnachten 1894 von Prof. M. Schmidt zugewiesen. 1. Operation am 30. V., 2. Operation am 5. VI. Erst 2 Injectionen, nach der 2. Schüttelfrost und am 2. Tage Herpes labialis.

4) Herr H. Kleinzelliges Rundzellensarkom des Nasenrachenraums, das seit April 1894 begonnen und mehrfach mit Excochleationen behandelt wurde. Am 30. IV. wurde die Radicaloperation mit Thermokauterisation versucht.

Im Juli wegen Recidiv 3 Injectionen.

Mit typischem Carcinom (Oberkiefer, Rectum, Mamma und Unterkiefer) waren 4 Fälle behaftet, bei denen aber bisher keine wesentliche Aenderung zu merken war. Höchstens ein Fall mit ausgedehntem Carcinom beider Oberkiefer zeigte nach

18 Injectionen ausgedehnte Erweichung und Einschmelzung mit subjectiver Erleichterung.

Auf letztere ist aber bei diesen Versuchen wenig zu geben, da die armen, als unheilbar auch von ihren Aerzten meist stiefmütterlich behandelten Patienten oft dankbar sind, wenn man sich nur eingehender mit ihnen beschäftigt.

Wie gesagt ist das Materiale viel zu dürftig und zu kurz beobachtet, als dass man daraus therapeutische Schlüsse für die Behandlung der bösartigen Geschwülste ziehen könnte. Trotzdem scheint mir die Thatsache, dass manche Geschwülste von Erysipeltoxinen günstig beeinflusst werden, so wichtig zu sein, dass es wünschenswerth erscheinen muss, diesen Einfluss vielfältig zu prüfen. Wenn es gelingen sollte, manche sonst unheilbare Geschwulst, z. B. die Sarkome, auf diesem Wege einer methodischen Behandlung und Heilung zuzuführen, so wäre damit schon viel gewonnen und die Aussicht eröffnet, auch den übrigen bösartigen Geschwülsten beizukommen, wenn auch noch viel Wasser den Rhein hinunterfliessen dürfte, bis dieses tausendjährige Räthsel der Sphinx gelöst sein wird.

Vom allgemein pathologischen Standpunkte sind aber diese Einspritzungen sterilisirter Mischculturen von höchstem Interesse und von diesem Standpunkte erlaube ich mir, unsere spärlichen mit den weit grösseren Erfahrungen Coley's u. A. zu einigen vorläufigen Schlüssen zu condensiren:

1) Die sterilisirten, aber nicht filtrirten Mischculturen des Erysipels und Prodigiosus machen bei Injectionen ganz kleiner Mengen rasch ansteigendes Fieber, oft mit Schüttelfrost, Status gastricus, Benommenheit des Kopfes, Delirien, manchmal mit Herpes labialis, fast immer ohne locale Entzündungserscheinungen. Die Intensität hängt von der Individualität, von der injicirten Menge, endlich davon ab, ob die Flüssigkeit in die Gewebsspalten oder in die Blutgefässe eingedrungen ist (Repin).

2) Die Erscheinungen gehen nach wenigen Stunden zurück ohne dauernde Störungen des Allgemeinbefindens. Nach häufig wiederholten Einspritzungen stellt sich Appetitlosigkeit, Abmagerung, Blutleere, Apathie ein.

3) Die Injectionen können auf sarkomatöse Geschwülste einen specifischen Einfluss ausüben und unter günstigen Umständen die Heilung herbeiführen (Coley). Die Geschwülste werden serös durchtränkt und welken dann einfach ab, werden

also wohl resorbirt, oder es tritt Erweichung, Nekrose und Abstossung von Geschwulsttheilen ein.

4) Da die Erfolge noch ganz unsicher sind, kann diese Behandlungsmethode die Operation nicht ersetzen, geschweige denn überflüssig machen. Sie hat desshalb vorläufig bei inoperablen oder recidivirenden Geschwülsten ihren Platz. Vielleicht wird man auch nach Operationen von Sarkomen, um Recidive zu verhüten, von derselben Gebrauch machen dürfen.

5) Bei Carcinomen scheinen die Injectionen höchstens eine Verlangsamung des Wachsthums, aber keine Heilung herbeizuführen.
